

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Application of: Pinchera et al.

Examiner: TBA

Serial No.: 10/532,447

Art Unit: 1614

Filing Date: April 22, 2005

For: 3,5,3'-TRIIODOTHYRONINE SULFATE AS THYROMIMETIC AGENT AND  
PHARMACEUTICAL FORMULATIONS THEREOF**Certificate of Mailing and/or Transmission Under 37 C.F.R. § 1.8(a)(1)(i)(A)(ii)**

I hereby certify that the following correspondence is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage as First Class Mail in an envelope addressed to: Mail Stop: PCT, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450, or being facsimile transmitted to the USPTO (571) 273-8300, on the date indicated below:

1. submission of translation of priority document:
2. translation of priority document: 14pg; and
3. copy of certified priority document: 17pg

Date: September 14, 2006Signature: Pamela Gewirtz

Pamela Gewirtz

Mail Stop PCT  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION OF TRANSLATION OF PRIORITY DOCUMENT**

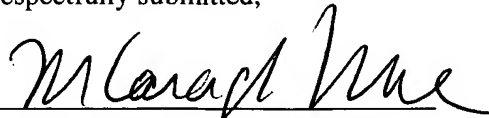
Sir:

During the prosecution of the international application PCT/EP03/12584, filed November 11, 2003, the Receiving Office was provided with a certified copy of the Italian priority document, MI2002A002394, a copy of which is enclosed.

At this time, Applicants' attorney wishes to submit a translation of the Italian priority document MI2002A002394. It is respectfully requested that the translation be made of record herein.

It is believed that no fees are due in connection with this submission; however, should any fees be due, the commissioner is authorized to charge Deposit Account No. 50-2168 for such fees.

Respectfully submitted,

Dated: September 14, 2006

M. Caragh Noone, Reg. No. 37,197  
Bracco Research USA  
305 College Road East  
Princeton, NJ 08540  
Tel: (609) 514-2454  
Fax: (609) 514-2446

Best Available Copy



# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

RECEIVED

01 MAR 2004

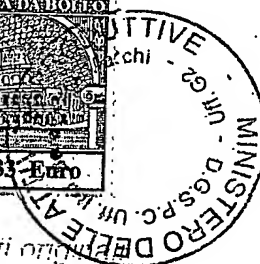
WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N.

MI2002 A 002394



Si dichiara che l'unica copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Best Available Copy

## PRIORITY DOCUMENT

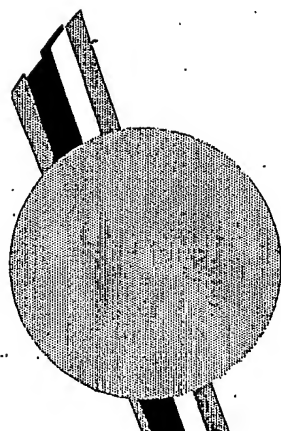
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li

17 FEB. 2004

IL DIRIGENTE

*Polo*  
dr. Paolo CALLOPPO



## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPI PUBBLICO

MODULO A

marca  
da  
bollo

N.G.

## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione BRACCO SPA LSI  
Residenza MILANO - MI codice 00825120157  
2) Denominazione \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome MARGUTTI ROBERTO cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza BRACCO IMAGING SPA  
via E. FOLLI n. 50 città MILANO cap 20134 (prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) A61K gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_

"USO DI TRIIODOTIRONINA 3-SOLFATO COME FARMACO AD ATTIVITA'  
TIREOMIMETICA E RELATIVE FORMULAZIONI FARMACEUTICHE"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

cognome nome

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

1) SANTINI FERRUCCIO 3) \_\_\_\_\_  
2) PINCHERA ALDO 4) \_\_\_\_\_

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1) \_\_\_\_\_  
2) \_\_\_\_\_

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV n. pag. 15 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
Doc. 2) ☒ PROV n. tav. \_\_\_\_\_ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
Doc. 3) ☒ RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....  
Doc. 4) ☒ RIS designazione inventore .....  
Doc. 5) ☒ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
Doc. 6) ☒ RIS autorizzazione o atto di cessione .....  
Doc. 7) ☒ nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro CENTOOTTANTOTTO/51 obbligatorioCOMPILATO IL 13/11/2002FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) MARGUTTI ROBERTOCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO LSICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANOMILANOcodice 15VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2002A 002394

Reg. A.

DUEMILADUETREDICINOVEMBRE

L'anno \_\_\_\_\_, il giorno 10 del mese di \_\_\_\_\_  
Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di \_\_\_\_\_ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

NUMERO DOMANDA MI2002A 002394  
 NUMERO BREVETTO

REG. A

DATA DI DEPOSITO  
 DATA DI RILASCIO

13/11/2002  
 / /  
 / / /

D. TITOLO  
 "USO DI TRIIODOTIRONINA 3-SOLFATO COME FARMACO AD ATTIVITA'  
 TIREOMIMETICA E RELATIVE FORMULAZIONI FARMACEUTICHE"

L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda l'uso della triiodotironina 3-solfato, detta comunemente triiodotironina solfato, o T3 solfato, come medicamento ad attività tireomimetica nella terapia di patologie dovute a carenza organica di 3,5,3'-triiodotironina, da sola o in associazione con la tiroxina, e le relative composizioni farmaceutiche.

M. DISEGNO

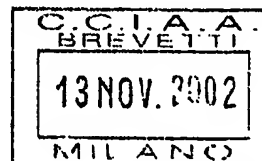


B0496 Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

348/RM "USO DI TRIIODOTIRONINA 3-SOLFATO COME FARMACO AD  
ATTIVITA' TIREOMIMETICA E RELATIVE FORMULAZIONI  
FARMACEUTICHE"

a nome : BRACCO S.p.A.

con sede in : Milano



\* \* \*

MI 2002 A 0 0 2 3 9 4

### DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda l'uso della triiodotironina 3-solfato, detta comunemente triiodotironina solfato o T3 solfato (in sigla T3S), come principio attivo, da solo o in associazione con la tiroxina, per la preparazione di medicinali ad attività tireomimetica utili nella terapia di patologie dovute a carenza organica di 3,5,3'-triiodotironina.

Le varie iodotironine presenti nel sangue sono prodotte direttamente dalla tiroide o derivano dal metabolismo periferico di altre iodotironine. Fra esse la 3,5,3'-triiodotironina, detta anche semplicemente triiodotironina (in sigla T3), viene considerata la forma biologicamente attiva dell'ormone tiroideo, poiché ha dimostrato un'elevata affinità per i recettori specifici del medesimo e si trova presente nel siero in concentrazioni sufficienti ad attivare i recettori stessi.

Nell'adulto sano il principale prodotto di secrezione della tiroide è la tiroxina, comunemente indicata in sigla come T4, la quale viene convertita perifericamente nella forma biologicamente più attiva, T3 (Rif.1), mediante rimozione enzimatica di un atomo di iodio dall'anello aromatico esterno della molecola ad opera delle 5'-iodotironina

monodesiodasi di tipo I e II, dette anche semplicemente monodesiodasi di tipo I e II (in sigla rispettivamente I MD e II MD). Questa via metabolica rappresenta il principale meccanismo di produzione endogena di T3: di conseguenza, T4 può essere considerata un pro-ormone. Tuttavia una parte, sia pur quantitativamente inferiore, di T3 viene secreta come tale direttamente dalla tiroide stessa. In un adulto di 70 kg la quantità di T4 prodotta giornalmente è mediamente di 100  $\mu\text{g}$ , mentre la produzione totale di T3 ammonta a circa 25  $\mu\text{g}$ . Di questi 25  $\mu\text{g}$ , 4-8  $\mu\text{g}$  vengono secreti direttamente dalla tiroide e la restante quota proviene dalla conversione periferica di T4.

A sua volta, T3 va incontro a due differenti destini metabolici. La via metabolica principale consiste nella desiodazione parziale dell'anello aromatico interno ad opera dell'enzima 5-iodotironina monodesiodasi di tipo III, o monodesiodasi di tipo III (III MD), a dare 3,3'-diiodotironina, che è biologicamente inattiva e viene ulteriormente metabolizzata per desiodazione o sulfoconiugazione. L'altra via metabolica, riguardante circa il 20% del prodotto, provoca la sulfoconiugazione della T3 a dare la T3S, che non è in grado di legarsi al recettore per gli ormoni tiroidei (Rif.2) e di conseguenza, come tale, è biologicamente inattiva (Rif.3). Contrariamente a quanto si verifica per la T3, la T3S non viene desiodata dalla monodesiodasi di tipo III, bensì è un ottimo substrato per la monodesiodasi di tipo I (Rif.4) dalla quale viene convertita molto rapidamente in 3,3'-diiodotironina solfato. Alla luce di ciò, si è sempre comunemente ritenuto che, nell'adulto sano, la sulfoconiugazione di T3 a dare T3S rappresentasse sostanzialmente una via per accelerare il

catabolismo di T3, facilitandone l'escrezione biliare e urinaria (Rif.5 e 6). Infatti, in condizioni caratterizzate da ridotta attività della monodesiodasi di tipo I, i livelli sierici di T3S, fisiologicamente bassi nell'adulto sano, risultano più elevati. Si è però poi inaspettatamente dimostrata l'esistenza, in alcuni distretti e organi, di solfatasi in grado di riconvertire, in particolari circostanze e condizioni fisiologiche, la T3S nella forma attiva T3 da cui deriva (Rif.7-9) Questi enzimi si trovano, ad esempio, nella flora batterica intestinale ed in vari tessuti dell'organismo tra cui il fegato, i reni e il sistema nervoso centrale (Rif.10).

Recentemente si è scoperto che le concentrazioni sieriche endogene di T3S sono particolarmente elevate durante la vita intrauterina e si mantengono tali, cioè al di sopra dell'intervallo di normalità nell'adulto, almeno fino al quarto mese di vita neonatale (Rif.11). In considerazione del ruolo essenziale svolto dagli ormoni tiroidei durante lo sviluppo, particolarmente per quanto riguarda le funzioni del sistema nervoso centrale, si è ipotizzato che, ad esempio in questo tessuto, la T3S possa all'occorrenza svolgere anche un certo ruolo come sorgente occasionale di T3, durante le prime fasi della crescita. Altri studi condotti su tessuto nervoso centrale umano di provenienza autoptica hanno mostrato che la quantità di T3 presente nello stesso viene limitata dalla presenza dell'enzima monodesiodasi di tipo III (Rif.12). Poiché la T3S non viene attaccata da detto enzima, sembra ragionevole ipotizzare che, in quei tessuti provvisti di solfatasi in grado di riconvertirla nella forma attiva, T3S possa anche rappresentare una fonte alternativa endogena locale di ormone, qualora in quei tessuti si verificino particolari

condizioni di necessità del medesimo (Rif.13 e 8).

Nel corso di studi sempre più approfonditi sul ruolo effettivo esercitato dalla T3S nell'ambito della produzione e del metabolismo degli ormoni tiroidei, si è recentemente dimostrato che la stessa è in grado di mostrare effetti tireomimetici in ratti ipotiroidei (Rif.10), come pure in animali funzionalmente normali (Rif.14). In entrambi i casi, T3S ha mostrato una potenza di azione di circa un quinto rispetto a T3. Tuttavia, mentre negli animali normali entrambi i trattamenti con T3S e con T3 hanno provocato una significativa riduzione dei livelli sierici di ormone tireotropo (in sigla TSH) (Rif.14), dimostrandosi similmente efficaci nell'inibire la secrezione dello stesso, nel caso di ratti ipotiroidei (Rif.10), dopo somministrazione acuta, la T3S si è dimostrata poco efficace nell'inibire la secrezione di TSH rispetto alla T3. Come noto l'ormone tireotropo TSH è un indicatore estremamente sensibile dello stato funzionale della tiroide, consentendo di rilevare anche minime alterazioni della sua secrezione ormonale. Infatti, i suoi livelli aumentano in condizioni di ridotta funzionalità tiroidea, anche in quelle condizioni definite sub-cliniche, mentre si riducono in presenza di un eccesso di ormoni tiroidei.

In conclusione, dalle attuali conoscenze non è stato, né è ancora, possibile ricavare una chiara e completa definizione del ruolo biologico della T3S.

Da una parte infatti è stata dimostrata la sua non attività biologica (Rif.3 e 2) e la sua caratteristica di acceleratore metabolico del catabolismo della T3 (Rif.5), dall'altra il suo potenziale come riserva





endogena locale di T3, solo in particolari tessuti e in condizioni organiche critiche dovute a carenza di ormone tiroideo attivo in quei tessuti, e la sua attività tireomimetica in soggetti animali ipotiroidei. Inoltre il suo effetto nell'inibire la formazione di TSH sembra non paragonabile a quello della T3.

Ci si trova quindi attualmente di fronte ad una situazione complessa, per più di un aspetto contraddittoria, che ha evidenziato solo alcune delle caratteristiche biologiche del prodotto e che comunque necessita di ulteriori studi approfonditi.

Tuttavia, da nulla di quanto a tutt'oggi è stato reso noto risulta descritta, o quanto meno suggerita, la possibilità di un impiego terapeutico di questo, per certi versi anomalo, metabolita della T3. In nessun lavoro, sia pur approfondito o a carattere eminentemente speculativo, considerato individualmente o anche in combinazione con altri correlati, è suggerito un impiego, o anche solo una possibilità di impiego, come medicamento della T3S, formulata sia da sola che in eventuale associazione ad altri ormoni tiroidei, quali, ad esempio, la T4.

Si è invece ora inaspettatamente trovato, ed è questo l'aspetto principale dell'invenzione, che la T3S, da sola o in associazione con altri ormoni, o pro-ormoni, tiroidei, preferibilmente la T4, e opportunamente formulata a seconda dell'impiego desiderato, è particolarmente utile come medicamento da utilizzarsi in tutte quelle patologie dovute a carenza di produzione da parte dell'organismo delle quantità necessarie di ormoni tiroidei attivi, in particolare la T3.

Si è infatti verificato che la somministrazione di T3S consente il

mantenimento di livelli costanti di T3 per tempi prolungati (12-18 ore), il che si rivela particolarmente utile laddove sia richiesta la supplementazione di ormone tiroideo nella sua forma più attiva.

Particolarmente preferita, ad esempio nella cura dell'ipotiroidismo, si è dimostrata l'associazione di T3S con T4. Infatti, nella terapia di questa patologia l'associazione ormonale che più fedelmente mima la normale secrezione tiroidea dovrebbe essere rappresentata da una combinazione di T4 e T3. A tale proposito, esistono in commercio preparazioni che contengono entrambe dette iodotironine in proporzioni che dovrebbero avvicinarsi a quelle della normale secrezione ghiandolare. Tuttavia, la somministrazione orale contemporanea di T4 e T3 non è purtroppo in grado di riprodurre le normali concentrazioni di ormoni tiroidei nel siero, a causa della farmacocinetica della T3. Infatti, dopo assunzione orale, questa viene rapidamente assorbita e altrettanto rapidamente degradata, avendo una velocità di eliminazione circa 20 volte superiore a quella della T4. Per tale motivo l'assunzione di T3 genera rapidamente un picco di ormone a livelli sovralfisiologici indesiderati e indesiderabili, seguito da un altrettanto troppo rapido calo a livelli subfisiologici. Conseguentemente, la maggior parte degli specialisti preferisce utilizzare la sola T4, anche se in questo modo la produzione di T3 viene a dipendere totalmente dalla desiodazione periferica della T4 in quanto la normale secrezione diretta di T3 da parte della tiroide non esiste, o è, quanto meno, gravemente insufficiente.

Al contrario, l'associazione dell'invenzione permette di ovviare a questi problemi in quanto, ad esempio dopo somministrazione orale, la

T3S fornisce livelli sierici di T3 che aumentano gradualmente, evitando la formazione di picchi troppo elevati, e che rimangono stabili per tempi relativamente lunghi.

Un ulteriore vantaggio dell'impiego terapeutico della T3S deriva dalla inaspettata scoperta della sua attività tireomimetica sistemica con scarsa inibizione della secrezione di TSH. Questo effetto si propone come particolarmente utile in pazienti tiroidectomizzati per carcinoma tiroideo, quando la somministrazione di T4 deve essere sospesa in previsione di eseguire la scintigrafia totale corporea. In questo caso la somministrazione di T3S in alternativa a T4 sarebbe in grado di risolvere le necessità del paziente senza interferire con l'esame diagnostico.

Un ulteriore vantaggio dell'impiego di T3S in terapia, in particolare nella cura dell'ipotiroidismo, può derivare dal suo effetto autolimitante. La T3S infatti viene desiodata attivamente dalla monodesiodasi di tipo I, la cui attività è a sua volta stimolata dagli ormoni tiroidei. Nell'ipotiroidismo l'attività della monodesiodasi di tipo I risulta ridotta, di conseguenza anche l'eliminazione della T3S risulta rallentata. L'effetto della medesima sull'organismo è quindi maggiore. Al contrario, in caso di sovradosaggio, l'attività della tipo I MD viene stimolata, con conseguente aumento della degradazione della T3S e limitazione di possibili effetti indesiderati.

Un ulteriore vantaggio dell'uso della T3S è infine dato dal fatto che la medesima è pur sempre un metabolita normalmente presente in circolo e quindi, a seguito della sua somministrazione non sono preventivabili particolari o gravi problemi di ipersensibilità o

intolleranza.

Sono quindi un ulteriore oggetto dell'invenzione formulazioni farmaceutiche comprendenti come principio attivo la T3S, da sola o in associazione con altri ormoni o pro-ormoni tiroidei.

Al riguardo, sono particolarmente preferibili le formulazioni comprendenti la T3S in associazione con la T4.

Dette formulazioni potranno essere diverse sia per concentrazione del o dei principi attivi, sia per il tipo di forma farmaceutica utilizzata, secondo il tipo di somministrazione richiesta, e possono eventualmente contenere additivi quali eccipienti, diluenti, disgreganti, solventi, veicolanti, coloranti, aromatizzanti, edulcoranti comuni in tecnologia farmaceutica formulativa. La preparazione di specifiche forme farmaceutiche in risposta a particolari esigenze di somministrazione rientra nell'ambito generale dell'invenzione.

A titolo di esempio, per suo uso orale, la T3S può essere somministrata a dosaggi variabili da 5 a 1000  $\mu\text{g}$ , preferibilmente da 10 a 500  $\mu\text{g}$ , più preferibilmente da 25 a 250  $\mu\text{g}$ .

Analogamente, nella associazione con T4, i dosaggi preferiti possono variare tra 10 e 500  $\mu\text{g}$  per T3S e tra 10 e 250  $\mu\text{g}$  per T4, preferibilmente tra 25 e 250  $\mu\text{g}$  per T3S e tra 25 e 200  $\mu\text{g}$  per T4.

Due possibili formulazioni per somministrazione orale sono qui di seguito riportate a titolo di esempio puramente indicativo. Le medesime ovviamente non sono da intendersi limitative delle altre possibili varianti, comprendenti, tra l'altro, differenti forme di somministrazione, diversi dosaggi o un differente insieme di componenti a seconda della particolare



applicazione farmacologica richiesta o della particolare patologia su cui intervenire.

A) - Esempio di formulazione orale contenente T3S

T3S	50	$\mu$ g;
Calcio fosfato bibasico anidro	103,5	mg;
Amido di mais	17,65	mg;
Cellulosa microcristallina	5	mg;
Sodio carbossimetilamido	5	mg;
Talco	5	mg;
Acido citrico	2,8	mg;
Magnesio stearato	1	mg

B) - Esempio di formulazione orale contenente T3S e T4

T3S	50	$\mu$ g;
T4 sale sodico	125	$\mu$ g;
Calcio fosfato bibasico anidro	103,5	mg;
Amido di mais	17,525	mg;
Cellulosa microcristallina	5	mg;
Sodio carbossimetilamido	5	mg;
Talco	5	mg;
Acido citrico	2,8	mg;
Magnesio stearato	1	mg

Nel caso della associazione, le composizioni dell'invenzione

potranno eventualmente contenere anche forme di dosaggio separate di T3S e T4 per la somministrazione sequenziale delle medesime. Verrà allora predisposto un kit, pur esso oggetto dell' invenzione, adatto alla somministrazione differenziata dei due detti principi attivi, con modalità possibilmente diverse da paziente a paziente e anche a seconda della applicazione terapeutica. In questo caso, lo specialista avrà ampia possibilità di modulare la prescrizione adattandola al meglio alle necessità del paziente.

A titolo di esempio assolutamente non limitativo, nel caso di somministrazione orale, una confezione contenente due blister separati, differenti per forma e/o colore, oppure contenenti compresse, o capsule, di forma e/o colore e/o dosaggi diversi, può risultare adatta allo scopo desiderato. Altre varianti sono possibili e rientrano nell'ambito della conoscenza del settore, cui il tecnico esperto può attingere per risolvere positivamente ogni singolo problema.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione risultano così impiegabili nella terapia di patologie dovute a carenza organica di T3 quali, ad esempio, ipotiroidismo primitivo da tireopatie autoimmuni, difetti dell'ormonogenesi, tiroidectomia, ipotiroidismo congenito, come pure di alcune disfunzioni dovute ad una ridotta attività della mono desiodasi di tipo I a causa, ad esempio, di ipotiroidismo, malattie non tiroidee con impegno sistemico, digiuno, carenza di selenio.

## PUBBLICAZIONI

1. Chopra IJ. Nature, source and relative biological significance of circulating thyroid hormones. In: Braverman LE., Utiger RD. (eds) The Thyroid, Lippincott, Philadelphia 1991, pp. 126-143.
2. Spaulding SW., Smith TJ., Hinkle PM., Davis FB., Kung MP., Roth JA. Studies on the biological activity of triiodothyronine sulfate. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1992, **74**, 1062-1067.
3. LoPresti JS., Mizuno L., Nimalysuria A., Anderson KP., Spencer CA., Nicoloff JT. Characteristics of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate metabolism in euthyroid man. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1991, **73**, 703-709.
4. Santini F., Hurd RE., Chopra IJ. A study of metabolism of deaminated and sulfoconjugated iodothyronines by rat placental iodothyronine 5-monodeiodinase. Endocrinology 1992, **131**, No.4, 1689-1694.
5. Otten MH., Mol JA., Visser TJ. Sulfation preceding deiodination of iodothyronines in rat hepatocytes. Science 1983, **221**, 81-83.
6. Mol JA., Visser TJ. Rapid and selective inner ring deiodination of T<sub>4</sub> sulfate by rat liver deiodinase. Endocrinology 1986, **117**, 8-12.
7. Kung MP., Spaulding SW., Roth JA. Desulfation of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate by microsomes from human and rat tissues. Endocrinology 1988, **122**, 1195-1200.
8. Santini F., Chopra IJ., Wu SY., Solomon DH., Chua Teco GN. Metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate by tissues of the fetal rat: a consideration of the role of desulfation of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate

as a source of  $T_3$ . *Pediatr.Res.* 1992, **31**, 541-544.

9. De Herder WW., Hazenberg MP., Pennock-Schroeder AM., Hennemann G., Visser TJ. Rapid bacteria-dependent *in vitro* hydrolysis of iodothyronine conjugates by intestinal contents of humans and rats. *Med.Biol.* 1986, **64**, 31-35.

10. Santini F., Hurd RE., Lee B., Chopra IJ. Thyromimetic effects of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate in hypothyroid rats. *Endocrinology* 1993, **133**, No.1, 105-110.

11. Santini F., Chiovato L., Ghiri P., Lapi P., Mammoli C., Montanelli L., Scartabelli G., Ceccarini G., Coccoli L., Chopra IJ., Boldrini A., Pinchera A. Serum iodothyronines in human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J.Cl.Endocrinol.Metab.* 1999, **84**, No.2, 493-498.

12. Santini F., Pinchera A., Ceccarini G., Castagna M., Rosellini V., Mammoli C., Montanelli L., Zucchi V., Chopra IJ., Chiovato L. Evidence for the role of the type III-iodothyronine deiodinase in the regulation of 3,5,3'-triiodothyronine content in the human central nervous system. *Eur.J.Endocrinol.* 2001, **144**, 577-583.

13. Santini F., Cortellazzi D., Baggiani AM., Marconi AM., Beck-Peccoz P., Chopra IJ. A study of the serum 3,5,3'-triiodothyronine sulfate concentration in normal and hypothyroid fetuses at various gestational stages. *J.Cl.Endocrinol.Metab.* 1993, **76**, No.6, 1583-1587.

14. Chopra IJ., Nguyen D. Demonstration of thyromimetic effects of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate ( $T_3S$ ) in Euthyroid rats. *Thyroid* 1996, **6**, No.3, 229-232.





## RIVENDICAZIONI

1. Uso di triiodotironina solfato come medicamento.
2. Uso di triiodotironina solfato secondo la rivendicazione 1, come agente tireomimetico.
3. Uso secondo la rivendicazione 2, nella terapia di patologie dovute a carenza organica di triiodotironina.
4. Uso secondo la rivendicazione 3, dove dette patologie comprendono: ipotiroidismo primitivo da tireopatie autoimmuni, difetti dell'ormonogenesi, tiroidectomia, ipotiroidismo congenito.
5. Uso secondo la rivendicazione 2, nella terapia di disfunzioni dovute a una ridotta attività della 5'-iodotironina monodesiodasi di tipo I.
6. Uso secondo la rivendicazione 5, dove detta ridotta attività della 5'-iodotironina mono desiodasi di tipo I comprende, tra le sue cause: ipotiroidismo, malattie non tiroidee con impegno sistemico, digiuno, carenza di selenio.
7. Composizioni farmaceutiche, comprendenti come principio attivo triiodotironina solfato.
8. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 7, in cui la triiodotironina solfato è formulata in associazione con la tiroxina.
9. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni da 7 e 8, in cui le medesime comprendono additivi quali eccipienti, diluenti, disgreganti, solventi, veicolanti, coloranti, aromatizzanti, edulcoranti.
10. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 7, in cui la triiodotironina solfato è somministrata a dosaggi variabili da 5 a 1000

$\mu\text{g}$ ; preferibilmente da 10 a 500  $\mu\text{g}$ ; più preferibilmente da 25 a 250  $\mu\text{g}$ .

11. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 8, in cui detta associazione è somministrata a dosaggi variabili da 10 a 500  $\mu\text{g}$  per la triiodotironina solfato e da 10 a 250  $\mu\text{g}$  per la tiroxina; preferibilmente da 25 a 250  $\mu\text{g}$  per la triiodotironina solfato e da 25 a 200  $\mu\text{g}$  per la tiroxina.

12. Kit per la somministrazione differenziata delle formulazioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 8, 9 e 11.

Milano, 13 Novembre 2002

*Roberto Margutti;*



***MINISTRY OF PRODUCTIVE ACTIVITIES***

General Directorate of Productive Development and Competition

Italian Patent and Trademark Office

G2 Department

Authentication of the copy of the documents relating to the patent application for: **Industrial  
Invention**     **N. MI2002 A 002394**

STAMP/SEAL

It is hereby declared that the enclosed copy corresponds to the documents as originally filed with  
the above mentioned patent application, the data of which are as from the enclosed filing certificate.

Rome, 17 Feb. 2004

THE DIRECTOR

(signature)

SEAL

To the Ministry of Productive Activities  
Italian Patent and Trademark Office – Rome

Space to be covered  
with stamps  
**FORM A**

**PATENT APPLICATION FOR INDUSTRIAL INVENTION, FILING MISSING DOCUMENTS, ADVANCED  
AVAILABILITY TO THE PUBLIC**

**A. APPLICANT(S)**

- 1) Name: **BRACCO SPA**  
Residing in: Milan  
2) Name :  
Residing in :

Code: **00825120157**

Code :

N.G.  
[SP]

N.G.

**B. APPLICANT REPRESENTATIVE AT THE I.P.T.O**

Surname , name : **MARGUTTI ROBERTO**  
Name of the office: **BRACCO IMAGING SPA**  
Street Via **E. Folli, n. 50**

Town: **Milan**

Fiscal code:

Zip code: **20134**

Prov. : **MI**

**C. ADDRESSE'S ELECTIVE DOMICILE:**

Street :

Town:

Zip code:

Prov. :

**D: TITLE**

proposed class (sect/cl/scl): **A61K** [group/sub-group:[ ]

USE OF TRIIODOTHYRONINE 3-SULFATE AS DRUG HAVING THYROMIMETIC ACTIVITY AND RELATED PHARMACEUTICAL  
FORMULATIONS

**ADVANCED ACCESS TO THE PUBLIC :** Yes [ ] **NO [X]** IF REQUEST: Date / / / Record N. [ ]

**E. NAMED INVENTORS :**

Surname , name

- 1) **SANTINI, FERRUCCIO**  
2) **PINCHERA, ALDO**

**F. PRIORITY**

Country or organisation	kind of priority	Appl. N.	Filing date	Enclosed Y/M	Missing documents filed
1)			/ /		Filing date Doc. N.
2)			/ /		

**G. AUTHORIZED COLLECTING CENTER FOR MICROORGANISMS CULTURE , name**

**H. SPECIAL NOTES:**

**ENCLOSED DOCUMENTS:**

**MISSING DOCUMENTS FILED**

	N. Copies	N. pages [15]		Date	Record N.
Doc 1)	[2] [PROV]		abstract and main drawing, description and claims (1 copy compulsory)	/ /	
Doc. 2)	[0] [PROV]	N.sheets [ ]	drawing (1 copy compulsory if cited in the description)	/.../	
Doc. 3)	[0] [FOLLOWS]		power of attorney or general power of attorney	/.../	
Doc. 4)	[0] [FOLLOWS]		designation of inventorship		Compare single priorities
Doc. 5)	[0] [FOLLOWS]		priority documents with Italian translation		
Doc. 6)	[0] [FOLLOWS]		authorisation or assignment act		
Doc. 7)	[0] [FOLLOWS]		full name of the applicant		

**8 . Payment receipts, Total amount EUR One hundred and eighty-eight/51**

**compulsory**

**Filled in 13/11/2002**

**Signature of the applicant(s) : Margutti Roberto**

**Continue : [NO]**

**Signature**

**CERTIFIED COPY OF THE PRESENT ACT IS REQUIRED YES/NO [YES]**

**CHAMBER OF COMMERCE, IND. HAND.AND AGRIC. OF MILAN**

**Code [15]**

**FILING CERTIFICATE**

**Application N. MI2002A 002394**

**Reg. A**

The year TWO THOUSAND TWO , this THIRTEENTH day of month of NOVEMBER, the above mentioned applicant(s) has(have) produced to me the undersigned the present application, consisting of N. [00] additional sheets for the granting of the overmentioned patent.

**I. VARIOUS NOTES OF THE ATTESTING OFFICER**

**THE PETITIONER**  
(signature)

**SEAL OF THE OFFICE**  
Seal of the Ministry  
of Industry, Trade  
and Handcraft - Milan  
one € 10.33 # . revenue stamp

**THE ATTESTING OFFICER**  
**M. CORTONESI**  
(Signature)

**PROSPECT A**

ABSTRACT OF THE INVENTION WITH MAIN DRAWING, DESCRIPTION AND CLAIM

APPLICATION NUMBER      MI2002A 002394    REG.A      FILING DATE      13/11/2002

PATENT NUMBER      GRANT DATE

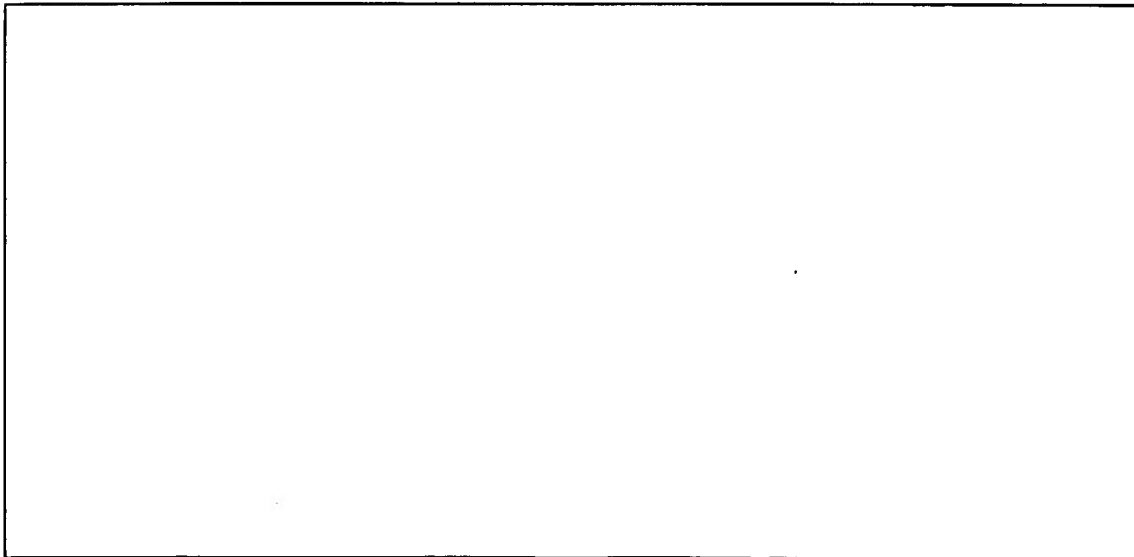
**D. TITLE**

**“USE OF TRIIODOTHYRONINE 3-SULFATE AS DRUG HAVING THYROMIMETIC  
ACTIVITY AND RELATED PHARMACEUTICAL FORMULATIONS”**

**L. ABSTRACT**

The present invention regards the use of triiodothyronine 3-sulfate, commonly named as triiodothyronine sulfate, or T3 sulfate, as medicament having thyromimetic activity in the therapy of pathologies due to organic deficiency of 3,5,3'-triiodothyronine, alone or in association with thyroxine, and the related pharmaceutical compositions.

**M. DRAWING**



B0496            Description of the patent for industrial invention having as title:  
348/RM            **“USE OF TRIIODOTHYRONINE 3-SULFATE AS DRUG HAVING  
                         THYROMIMETIC ACTIVITY AND RELATED PHARMACEUTICAL  
                         FORMULATIONS”**

in the name of            :        BRACCO S.p.A.

having residence        :        Milan

\*   \*   \*            MI 2002A 002394

### DESCRIPTION

The present invention regards the use of triiodothyronine 3-sulfate, commonly named triiodothyronine sulfate or **T3 sulfate** (acronym **T3S**), as active principle, alone or in association with thyroxine, for the preparation of medicaments having thyromimetic activity useful in the therapy of pathologies due to organic deficiency of 3,5,3'-triiodothyronine.

Various iodothyronines present in blood are directly produced from thyroid or derive from the peripheral metabolism of other iodothyronines. Among them 3,5,3'-triiodothyronine, also simply said triiodothyronine (acronym **T3**), is deemed to be the biologically active form of the thyroid hormone, because it has shown high affinity for the specific receptors of the same and it is normally present in serum at concentrations sufficient to activate the said receptors.

The main secretion product of thyroid in the healthy adult is thyroxine, commonly indicated with the acronym **T4**, that is peripherically converted to the more biologically active form, T3 (Ref.1), through enzymatic removal of an iodine atom from the external aromatic ring of the molecule by type I and II 5'-iodothyronine monodeiodinases, also simply referred to as monodeiodinases I and II (acronym **I MD** and **II MD**, respectively). This metabolic pathway represents the main mechanism of endogenous production of T3: on consequence, T4 can be considered a pro-hormone. Nevertheless a part, though quantitatively lower, of T3 is directly secreted as such from the thyroid itself. On average, the amount of T4 daily produced in an adult being of 70 kg amounts to 100 µg, while the total production of T3 amounts to about 25 µg. 4-8 µg out of said 25 µg are directly secreted from the thyroid and the remaining aliquot derives from the peripheral conversion of T4.

In its turn, T3 undergoes two different metabolic pathways. The main metabolic pathway consists in the partial deiodination of the inner aromatic ring by type III 5-iodothyronine monodeiodinase enzyme, or type III monodeiodinase (**III MD**), to give 3,3'-diiodothyronine, which is biologically inactive and is further metabolized through deiodination or sulfoconjugation. The other metabolic pathway, concerning about 20% of the product, brings on sulfoconjugation of T3 to give T3S, which is unable to bind to the receptor for the thyroid hormones (Ref.2) and consequently, as such, is biologically inactive (Ref.3). Contrary to what happens with T3, T3S is not deiodinated by type III monodeiodinase, rather it is an optimal substrate for type I monodeiodinase (Ref.4) from which it is converted very quickly into 3,3'-diiodothyronine sulfate. In the light of the above, it has been widespread common knowledge that, in the healthy adult being, sulfoconjugation of T3 to give T3S substantially represented a way to speed up T3 catabolism, facilitating the biliary and urinary excretion (Ref.5 and 6). In fact, in conditions characterized by a reduced activity of type I monodeiodinase, serum levels of T3S, physiologically low in the healthy adult, are higher. Then, it has unexpectedly been demonstrated the existence, in some body districts and organs, of sulfatases able to convert again, under particular circumstances and physiological conditions, T3S into the active form T3 from which it derives (Ref.7-9). These enzymes are found, for instance, in the intestinal microflora and in various body tissues among which are the liver, the kidneys and the central nervous system (Ref.10).

Recently it has been found that endogenous serum T3S concentrations are particularly high during intrauterine life and as such are maintained, that is above the normal range in the adult being, at least until the forth month of postnatal life (Ref.11). Considering the essential role played by thyroid hormones during growth, in particular as far as the central nervous system functions are involved, it has been supposed that, for instance in this tissue, T3S may also carry a certain role as an occasional source of T3, at the occurrence, during the first period of growth. Other studies performed on autoptic specimens of human central nervous tissue showed that the amount of T3 present in the same is limited by the presence of type III monodeiodinase enzyme (Ref.12). As T3S is not attacked by said enzyme, it is reasonable to suppose that in those tissues provided with sulfatases able to reconvert it into the active form, T3S may also represent an alternative endogenous local source of hormone, provided in those tissues particular conditions apply for a need of the same (Ref.13 and 8).



In the course of studies even more focused on the effective role exerted by T3S in the ambit of the production and metabolism of thyroid hormones, it has been recently demonstrated that the same is able to show thyromimetic effects in hypothyroid rats (Ref.10), as well as in functionally normal animals (Ref.14). In both cases, T3S has shown a potency of action of about one fifth of that of T3. Nevertheless, whilst in the normal animals both treatments with T3S and with T3 have produced a significant reduction of serum levels of thyrotropic hormone (acronym TSH) (Ref. 14), thus showing similar efficacy in inhibiting its secretion, in the case of hypothyroid rats (Ref. 10) T<sub>3</sub>S has shown, after acute administration, a poor efficacy in inhibiting the secretion of TSH in comparison to T3. As known, thyrotropic hormone TSH is a highly responsive indicator of the functional status of thyroid, thus allowing to detect even minimal alterations of its hormonal secretion. In fact, its levels increase under conditions of reduced thyroid functionality, even in those conditions that are defined as sub-clinical, while they decrease in the presence of an excess of thyroid hormones.

In conclusion, in view of present knowledge it has not been, nor yet it is, possible to get a clear and complete definition of the biological role of T3S.

In fact it has been demonstrated, from one side its biological inactivity (Ref. 3 and 2) and its characteristic of metabolic activator of T3 catabolism (Ref. 5), from the other side its potential as an endogenous local supply of T3, only in particular tissues and under critical organic conditions due to shortage of active thyroid hormone in those tissues, and its thyromimetic activity in hypothyroid animal subjects. Moreover its effect in inhibiting TSH formation does not seem comparable to that of T3.

At present, therefore, one is still facing a complex situation, contradictory for more than one aspect, that highlights only some of the biological characteristics of the product and thus needs further in depth studies.

Nevertheless, nothing of what is presently known results to disclose, or even suggest, the possibility of a therapeutic use of this, somehow anomalous, T3 metabolite.

There is no a work, either in depth or having a prominent speculative character, considered alone or even in combination with other related, suggesting the use, or even the possibility of use, of T3S as a medicament, either formulated alone or in an optional association with other thyroid hormones such as, for instance, T4.

It has now unexpectedly been found, and this is the main aspect of the invention, that T3S, either alone or in association with other hormones, or pro-hormones, thyroidal, preferably T4, and properly formulated according to the desired application, is particularly useful as a medicament to be used in all of those pathologies due to deficiency of production of the needed amounts of active thyroid hormones, in particular of T3, by the body.

In fact it has been found that the administration of T3S allows to maintain steady levels of T3 for extended times (12-18 hours), and that results particularly useful where it is needed a supplement of thyroid hormone in its most active form.

Particularly preferred, for instance in the therapy of hypothyroidism, it is resulted the association of T3S with T4. In fact, in the therapy of this pathology the hormonal association which more accurately mime the normal thyroid secretion should be represented by a combination of T4 and T3. In this respect, preparations containing both of said iodothyronines in proportions that should be close to that of the normal gland secretion, have been marketed. Nevertheless, the oral simultaneous administration of T4 and T3 is unfortunately unable to reproduce the normal thyroid hormones serum levels, because of the pharmacokinetics of T3. In fact, upon oral administration, it undergoes a very quick absorption and an equally quick degradation, having an elimination rate about 20 fold higher than that of T4. For this reason the administration of T3 rapidly gives raise to a peak in hormone at undesired and undesirable over-physiological levels, followed by a too much fast drop to sub-physiological levels. On consequence, most of the specialists prefer using T4 alone, even if in this way the production of T3 totally depends from the periferic deiodination of T4, because the direct normal secretion of T3 by thyroid does not exist or is at least seriously insufficient.

On the contrary, the association of the invention allows to avoid these problems because, for instance after oral administration, T3S provides T3 serum levels that gradually increase, preventing the formation of too much high peaks, and that keep steady for relatively long times.

A further advantage of the therapeutic use of T3S derives from the unexpected finding of its systemic thyromimetic activity with a poor inhibition of TSH secretion. This effect becomes as particularly useful in thyroidectomized patients for thyroid carcinoma, when administration of T4 must be suspended in view of carrying out total body scintigraphy. In this case the administration of T3S as an alternative to T4 would support the need of the

patient without interfering with the diagnostic examination.

A further advantage of the use of T3S in therapy, particularly in the treatment of hypothyroidism, may derive from its autolimiting effect. In fact, T3S is actively deiodinated by type I monodeiodinase, which activity is in turn stimulated by thyroid hormones. In hypothyroidism the type I monodeiodinase activity results to be reduced, on consequence also T3S elimination results to be slowed. The effect of the same on the body is thus superior. On the contrary, in case of over administration, type I MD activity is stimulated, with consequent increase in T3S degradation and limitation of possible undesired effects.

At last, a further advantage of the use of T3S is represented by the fact that it is a metabolite normally circulating and hence, particular or serious problems of hypersensitivity or intolerance are not predictable following its administration.

A further object of the invention are thus the pharmaceutical formulations comprising T3S as an active principle, either alone or in association with other thyroid hormones or pro-hormones.

To this extent, particularly preferred are the formulations comprising T3S in association with T4.

Said formulations may differ either in the dosage of the active principle or principles, as well as in the type of pharmaceutical form provided, depending on the desired kind of administration, and they may optionally contain additives like excipients, diluents, disaggregants, solvents, carriers, dyestuffs, flavourings, sweeteners commonly used in the pharmaceutical formulative technology. The preparation of specific pharmaceutical forms in response to particular need of administration is within the general scope of the invention.

As an example, for its oral use, T3S may be administered at doses ranging from 5 to 1000 µg, preferably from 10 to 500 µg, more preferably from 25 to 250 µg.

Analogously, when in association with T4, preferred doses may range from 10 to 500 µg for T3S and from 10 to 250 µg for T4, preferably from 25 to 250 µg for T3S and from 25 to 200 µg for T4.

Two possible formulations for oral administration are reported as follows just as an indicative example. Obviously, the same are not to be intended as limiting on other possible variations comprising, among others, different forms of administration, different doses or a different ensemble of components depending on the specific

pharmacological application needed or the particular pathology on which intervene.

A) – Example of oral formulation containing T3S

T3S	50	µg;
Calcium phosphate dibasic anhydrous	103.5	mg;
Mais starch	17.65	mg;
Microcrystalline cellulose	5	mg;
Sodium carboxymethylamide	5	mg;
Talc	5	mg;
Citric acid	2.8	mg;
Magnesium stearate	1	mg

B) – Example of oral formulation containing T3S and T4

T3S	50	µg;
T4 sodium salt	125	µg;
Calcium phosphate dibasic anhydrous	103.5	mg;
Mais starch	17.525	mg;
Microcrystalline cellulose	5	mg;
Sodium carboxymethylamide	5	mg;
Talc	5	mg;
Citric acid	2.8	mg;
Magnesium stearate	1	mg

In the case of association, the compositions of the invention may optionally contain also separated forms of dosage of T3S and T4 for the sequential administration of the same. A kit may be thus provided, being an object of the invention, suitable to the differentiated administration of the two active principles, in ways that may possibly differ from patient to patient and also depending on the therapeutic application. In this case, the specialist will have a wide possibility to modulate the prescription so as to best adapt it to the patient need.

By way of an absolutely non-limitative example, in the case of oral administration, one package containing two separated blisters, differing in shape and/or color, or

containing tablets, or capsules, of differing shape and/or color and/or dosage, may suit the desired purpose. Other variations are possible and are within the knowledge in the field, to which any expert technician may rely on to positively solve any single problem.

The pharmaceutical compositions of the invention are thus usable in the treatment of pathologies due to organic deficiency of T3 such as, for example, original hypothyroidism from autoimmune thyroid affections, hormonal production defects, thyroidectomy, congenital hypothyroidism, as well as some disorders due to reduced activity of type I monodeiodinase induced, for example, by hypothyroidism, non thyroidal systemic illnesses, fast, selenium shortage.

## PUBLICATIONS

1. Chopra IJ. Nature, source and relative biological significance of circulating thyroid hormones. In: Braverman LE., Utiger RD. (eds) *The Thyroid*, Lippincott, Philadelphia 1991, pp. 126-143.
2. Spaulding SW., Smith TJ., Hinkle PM., Davis FB., Kung MP., Roth JA. Studies on the biological activity of triiodothyronine sulfate. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1992, **74**, 1062-1067.
3. Lo Presti JS., Mizuno L., Nimalysuria A., Anderson KP., Spencer CA., Nicoloff JT. Characteristics of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate metabolism in euthyroid man. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1991, **73**, 703-709.
4. Santini F., Hurd RE., Chopra IJ. A study of metabolism of deaminated and sulfoconjugated iodothyronines by rat placental iodothyronine 5-monodeiodinase. *Endocrinology* 1992, **131**, No.4, 1689-1694.
5. Otten MH., Mol JA., Visser TJ. Sulfation preceding deiodination of iodothyronines in rat hepatocytes. *Science* 1983, **221**, 81-83.
6. Mol JA., Visser TJ. Rapid and selective inner ring deiodination of T<sub>4</sub> sulfate by rat liver deiodinase. *Endocrinology* 1986, **117**, 8-12.
7. Kung MP., Spaulding SW., Roth JA. Desulfation of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate by microsomes from human and rat tissues. *Endocrinology* 1988, **122**, 1195-1200.
8. Santini F., Chopra IJ., Wu SY., Solomon DH., Chua Teco GN. Metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate by tissues of the fetal rat: a consideration of the role of desulfation of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate as a source of T<sub>3</sub>. *Pediatr.Res.* 1992, **31**, 541-544.
9. De Herder WW., Hazenberg MP., Pennock-Schroeder AM., Hennemann G., Visser TJ. Rapid bacteria-dependent *in vitro* hydrolysis of iodothyronine conjugates by intestinal contents of humans and rats. *Med.Biol.* 1986, **64**, 31-35.
10. Santini F., Hurd RE., Lee B., Chopra IJ. Thyromimetic effects of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate in hypothyroid rats. *Endocrinology* 1993, **133**, No.1, 105-110.

11. Santini F., Chiovato L., Ghiri P., Lapi P., Mammoli C., Montanelli L., Scartabelli G., Ceccarini G., Coccoli L., Chopra IJ., Boldrini A., Pinchera A. Serum iodothyronines in human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J.Cl.Endocrinol.Metab.* 1999, **84**, No.2, 493-498.
12. Santini F., Pinchera A., Ceccarini G., Castagna M., Rosellini V., Mammoli C., Montanelli L., Zucchi V., Chopra IJ., Chiovato L. Evidence for the role of the type III-iodothyronine deiodinase in the regulation of 3,5,3'-triiodothyronine content in the human central nervous system. *Eur.J.Endocrinol.* 2001, **144**, 577-583.
13. Santini F., Cortellazzi D., Baggiani AM., Marconi AM., Beck-Peccoz P., Chopra IJ. A study of the serum 3,5,3'-triiodothyronine sulfate concentration in normal and hypothyroid fetuses at various gestational stages. *J.Cl.Endocrinol.Metab.* 1993, **76**, No.6, 1583-1587.
14. Chopra IJ., Nguyen D. Demonstration of thyromimetic effects of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate (T<sub>3</sub>S) in Euthyroid rats. *Thyroid* 1996, **6**, No.3, 229-232.

### CLAIMS

1. Use of triiodothyronine sulfate as medicament.
2. Use of triiodothyronine sulfate according to claim 1, as thyromimetic agent.
3. Use according to claim 2, in the therapy of pathologies due to organic deficiency of triiodothyronine.
4. Use according to claim 3, wherein said pathologies comprise: original hypothyroidism from autoimmune thyroid affections, hormonal production defects, thyroidectomy, congenital hypothyroidism.
5. Use according to claim 2, in the therapy of disorders due to reduced activity of type I 5'-iodothyronine monodeiodinase.
6. Use according to claim 5, wherein said reduced activity of type I 5'-iodothyronine monodeiodinase comprises, among its grounds: hypothyroidism, non thyroidal systemic illnesses, fast, selenium shortage.
7. Pharmaceutical compositions comprising triiodothyronine sulfate as active principle.
8. Pharmaceutical compositions according to claim 7, wherein triiodothyronine sulfate is formulated in association with thyroxine.
9. Pharmaceutical compositions according to claims from 7 to 8, wherein the same comprise additives like excipients, diluents, disaggregants, solvents, carriers, dyestuffs, flavourings, sweeteners.
10. Pharmaceutical compositions according to claim 7, wherein triiodothyronine sulfate is administered at doses ranging from 5 to 1000 µg; preferably from 10 to 500 µg; more preferably from 25 to 250 µg.
11. Pharmaceutical compositions according to claim 8, wherein said association is administered at doses ranging from 10 to 500 µg of triiodothyronine sulfate and from 10 to 250 µg of thyroxine; preferably from 25 to 250 µg of triiodothyronine sulfate and from 25 to 200 µg of thyroxine;
12. Kit for the differential administration of the pharmaceutical formulations according to claims 8, 9 and 11.

Milan, 13 November 2002

Attorney signature



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**